

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(1) Publication number : 02-295967

(43) Date of publication of application : 06.12.1990

(51) Int Cl

C07C311/37

C07C303/40

(21) Application number : 01-115204

(71) Applicant : HOKURIKU SEMAKU CO LTD

(22) Date of filing : 10.05.1989

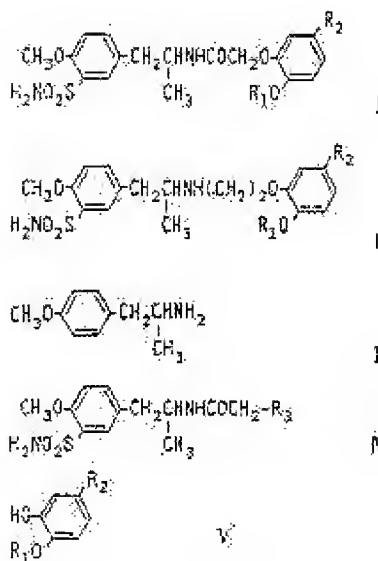
(72) Inventor :  
ITO YASUO  
KATO HIDEO  
EGUCHI EICHI  
MITSUNAKAZUYA  
YAGINORIYUKI  
SAKURAI SHUNICHIRO

## (54) PREPARATION OF PHENOXYETHYLAMINE DERIVATIVE

(57) Abstract:

PURPOSE: To prepare the subject substance or a pharmaceutically acceptable acid adduct thereof useful as an antihypertensive drug or diuretic drug from readily available raw materials in a high yield by reducing a phenoxyacetamide derivative.

CONSTITUTION: A compound of formula I (R<sub>1</sub> is lower alkyl; R<sub>2</sub> is H or halogen) is treated with a reducing agent (e.g. lithium aluminum hydride) in an inert solvent such as THF to prepare a compound of formula II. The reaction is performed in a temperature range between ice-cooled temperature and the refluxing temperature of the solvent to be used. The compound of formula I is a novel compound and is prepared by reacting a compound of formula III with a compound of formula R<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>COCl and subsequently with a compound of formula CSO<sub>3</sub> and ammonia and then reacting the prepared compound of formula IV with a compound of formula V.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-295967

⑮ Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)12月6日

C 07 C 311/37  
303/408217-4H  
8217-4H

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 フェノキシエチルアミン誘導体の製造方法

⑯ 特 願 平1-115204

⑰ 出 願 平1(1989)5月10日

⑱ 発 明 者 伊 藤 安 夫 福井県勝山市元町3丁目11-14  
 ⑱ 発 明 者 加 藤 日 出 男 福井県福井市乾徳3丁目5-8  
 ⑱ 発 明 者 越 中 栄 一 福井県勝山市旭町2丁目6-3  
 ⑱ 発 明 者 見 谷 一 也 福井県福井市新保2丁目2206  
 ⑱ 発 明 者 八 木 典 幸 福井県勝山市猪野毛屋12-6-2  
 ⑱ 発 明 者 桜 井 俊 一 郎 福井県勝山市猪野毛屋12-6-2  
 ⑲ 出 願 人 北 陸 製 薬 株 式 会 社 福井県勝山市立川町1丁目3-14

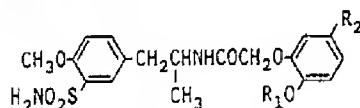
## 明 細 書

## 1 発明の名称

フェノキシエチルアミン誘導体の製造方法

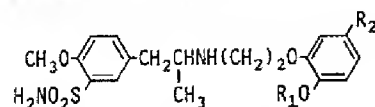
## 2 特許請求の範囲

一般式



(式中、 $\text{R}_1$  は低級アルキル基を、 $\text{R}_2$  は水素原子又はハロゲン原子を表す。)

で示されるフェノキシアセトアミド誘導体を還元することを特徴とする一般式

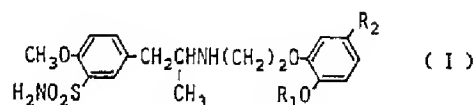


(式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前述と同意義を表す。)  
 で示されるフェノキシエチルアミン誘導体及びその薬理学的に許容しうる酸付加塩の製造方法。

## 3 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は優れた交感神経 $\alpha$ -受容体遮断作用を有し、降圧剤及び排尿困難治療剤として有用な一般式(I)



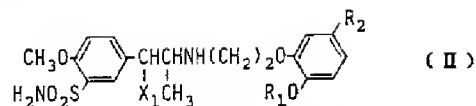
(式中、 $\text{R}_1$  は低級アルキル基を、 $\text{R}_2$  は水素原子又はハロゲン原子を表す。)

で示される光学活性あるいはラセミックなフェノキシエチルアミン誘導体及びその薬理学的に許容しうる酸付加塩の新規な製造方法に関するものである。

## 従来の技術

前記一般式(I)で示される光学活性あるいはラセミックなフェノキシエチルアミン誘導体は、従来、特公昭62-52742号、特開昭57-138581号、特開昭62-114952号及び本出願人の出願に係わる特願昭63-303897号等に記載の方法により製造されていた。即ち、

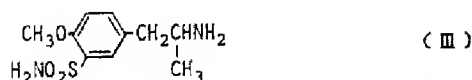
## ① 一般式(Ⅱ)



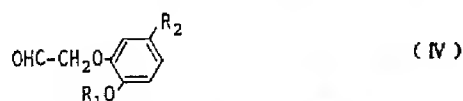
(式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前述と同意義を、 $\text{X}_1$  はハロゲン原子を表す。)

で示される化合物を水素化分解する方法。

## ② 式(Ⅲ)

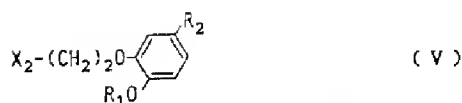


で示されるフェネチルアミン誘導体と一般式(Ⅳ)



(式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前述と同意義を表す。)  
で示されるフェノキシアセトアルデヒド誘導体とを還元的に縮合させる方法。

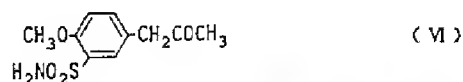
④ 前記式(Ⅲ)で示されるフェネチルアミン誘導体と一般式(Ⅴ)



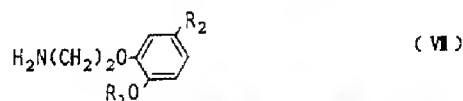
(式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前述と同意義を、 $\text{X}_2$  はハロゲン原子を表す。)

で示されるフェノキシエチルハライド誘導体とを反応させる方法。

## ④ 式(Ⅵ)



で示されるフェニルアセトン誘導体と一般式(Ⅶ)



(式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前述と同意義を表す。)  
で示されるフェノキシエチルアミン誘導体とを還元的に縮合させる方法。

発明が解決しようとする課題

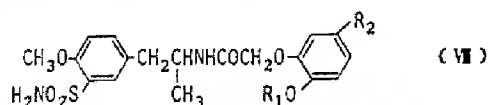
前記一般式(Ⅰ)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体の製造には、従来、①、②、③及び④の4種の方法が用いられていた。

しかしながら、これら従来法は、収率及び原料供給の点で必ずしも工業的製法とは言えなかった。

課題を解決するための手段

本発明者らは、前述の事情を鑑み鋭意研究した結果、原料供給も容易で、しかも収率良く、光学活性あるいはラセミックなフェノキシエチルアミン誘導体(Ⅰ)を得る方法を見出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明は一般式(Ⅷ)



(式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前述と同意義を表す。)  
で示されるフェノキシアセトアミド誘導体を還元することを特徴とする、前記一般式(Ⅰ)で示される光学活性あるいはラセミックなフェノキシエチルアミン誘導体及びその薬理学的に許容しうる

酸付加塩の新規な製造方法に関するものである。

本発明の製造方法によって得られる前記一般式(Ⅰ)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体の薬理学的に許容しうる酸付加塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、磷酸、メタ磷酸等の鉱酸塩、あるいは、酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、マロン酸、プロピオン酸、マンデル酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、グルコン酸等の有機酸塩が挙げられる。

本発明の前記一般式(Ⅰ)及び(Ⅷ)中、 $\text{R}_1$ で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基等が、 $\text{R}_2$ で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

又、前記一般式(Ⅰ)及び(Ⅷ)で示される化合物は不斉炭素原子を有しており、これら化合物には光学活性体が存在しうるが、ラセミ体及び光

学活性体もすべて本発明に包含されるものである。

本発明の製造方法の好ましい実施態様は以下の如くである。

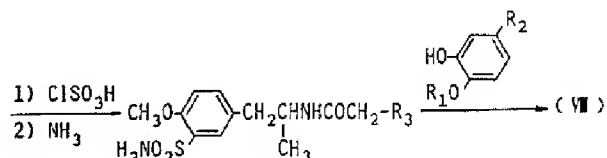
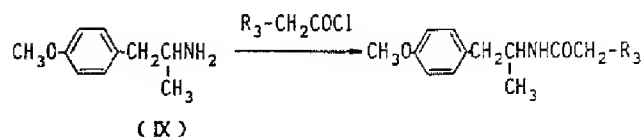
即ち、前記一般式(VI)で示されるフェノキシアセトアミド誘導体を還元し、前記一般式(I)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体に導く際、前記一般式(VI)で示される化合物を、不活性有機溶媒中、還元剤と処理することである。

本反応において使用される不活性有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒等が挙げられ、還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化アセトキシホウ素ナトリウム、ジボラン等が挙げられる。尚、ジボランは、反応系内で、水素化ホウ素ナトリウムと三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体から発生させることもできる。

また、反応は水冷下から使用される溶媒の還流温度の範囲で行われる。

尚、本発明の製造方法において出発原料となっ

た前記一般式(VI)で示されるフェノキシアセトアミド誘導体は新規な化合物であり、フェネチルアミン化合物(IX)から以下に示す方法により製造することができる。その詳細は参考例中に記載した。



(式中、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は前述と同意義を、R<sub>3</sub> は臭素原子又はメチルスルホニルオキシ基を表す。)

#### 実施例

以下、本発明を参考例及び実施例によって説明するが、本発明はこれらの実施例の特定の細部に

限定されるものではない。

#### 参考例 1

R-(+)-2-ブロモ-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アセトアミド

プロモ酢酸 10.70g のクロロホルム 80ml 溶液中に、トリエチルアミン 10.70ml を加えた後、内温 5~10° でトリメチルアセチルクロリド 9.50ml を滴下する。反応液を室温で 4 時間攪拌後、内温 5~10° で R-(-)-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン [[α]<sub>D</sub><sup>23.1</sup> -25.6° (c=1, MeOH)] 10.60g を滴下し、室温に戻し 1.5 時間攪拌する。反応液を希塩酸、炭酸カリウム水溶液、水で順次洗浄し、クロロホルム層を脱水後、溶媒を減圧留去して淡黄色結晶 15.23g を得る。トルエンから再結晶して無色結晶を得る。

融点 91~91.5°

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>

理論値 C, 50.37; H, 5.64; N, 4.88

実験値 C, 50.56; H, 5.63; N, 4.96

比旋光度

[α]<sub>D</sub><sup>23.0</sup> +8.9° (c=1, MeOH)

参考例 1 の方法に準拠し、参考例 2 の化合物を得る。

#### 参考例 2

(±)-2-ブロモ-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アセトアミド

性状 無色針状晶(トルエン)

融点 85~87°

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>

理論値 C, 50.37; H, 5.64; N, 4.88

実験値 C, 50.50; H, 5.79; N, 4.91

#### 参考例 3

R-(-)-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチルスルホニ

ルオキシアセトアミド

R-( - )-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン・塩酸塩 $[\alpha]_D^{22.3} -10.1^\circ$  (c=1, MeOH) 5.10g 及びトリエチルアミン 5.80ml のクロロホルム 25ml 懸濁液中に、内温 0~5° でメチルスルホニルオキシアセチルクロリド [メチルスルホニルオキシ酢酸 4.80g 及びチオニルクロリド 5.80ml より製造] のクロロホルム 5ml 溶液を滴下する。同温で 30 分間攪拌後、反応液を水洗する。クロロホルム層を希塩酸で洗浄し、脱水後、溶媒を減圧留去する。残渣の結晶をイソプロピルエーテルで洗浄して淡褐色結晶 7.05g を得る。トルエンから再結晶して無色結晶を得る。

融点 96~97°

元素分析値  $C_{13}H_{19}NO_5S$

理論値 C, 51.81; H, 6.36; N, 4.65

実験値 C, 52.19; H, 6.76; N, 4.76

比旋光度

$[\alpha]_D^{23.0} -5.4^\circ$  (c=1, MeOH)

得る。

融点 182~184°

元素分析値  $C_{12}H_{17}BrN_2O_4S$

理論値 C, 39.46; H, 4.69; N, 7.67

実験値 C, 39.61; H, 4.82; N, 7.70

比旋光度

$[\alpha]_D^{23.2} +3.7^\circ$  (c=1, MeOH)

参考例 4 の方法に準拠し、参考例 5 の化合物を得る。

参考例 5

(±)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-ブロモアセトアミド

性状 無色針状晶 (MeOH)

融点 210.5~211.5°

元素分析値  $C_{12}H_{17}BrN_2O_4S$

理論値 C, 39.46; H, 4.69; N, 7.67

実験値 C, 39.57; H, 4.95; N, 7.73

参考例 4

R-(+)-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-ブロモアセトアミド

クロルスルホン酸 23.00ml 中に、内温 -5~2° で R-(+)-2-ブロモ-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アセトアミド 12.50g を少量ずつ加えた後、室温に戻し 5 時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、析出結晶をろ取後、水洗して無色結晶 15.10g を得る。ここで得られた結晶のうち 14.00g をクロロホルム 210ml に溶かし、氷冷攪拌下でアンモニアガスを 1 時間通す。析出結晶をろ取後、クロロホルム次いで水で洗浄して無色結晶 10.00g を得る。また、ろ液のクロロホルム層を分取し、水洗、脱水後、溶媒を減圧留去する。残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶をろ取後、先に得られた結晶と合して無色結晶 11.70g を得る。メタノールから再結晶して無色針状晶を得る。

参考例 8

R-( - )-N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチルスルホニルオキシアセトアミド

クロルスルホン酸 14.30ml 中に、内温 0~10° で R-( - )-N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチルスルホニルオキシアセトアミド 6.50g を少量ずつ加えた後、室温に戻し 2.5 時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層は水洗、脱水後、溶媒を留去する。残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出結晶をろ取して淡褐色結晶 6.80g を得る。ここで得られた結晶を酢酸エチル 50ml に溶かし、内温 10° 以下でアンモニア水 13ml を滴下する。室温で 1 時間攪拌後、析出結晶をろ取して淡褐色結晶 4.03g を得る。エタノールから再結晶して無色針状晶を得る。

融点 155~156°

元素分析値  $C_{13}H_{20}N_2O_7S_2$ 

理論値 C, 41.04; H, 5.30; N, 7.36

実験値 C, 40.97; H, 5.62; N, 7.34

比旋光度

 $[\alpha]_D^{23.0} -8.2^\circ$  (c=1, MeOH)

## 参考例 7

R-(-) - N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)アセトアミド

R-(+) - N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-プロモアセトアミド 1.00g、炭酸カリウム 0.45g 及び 5-フルオロ-2-メトキシフェノール 0.43g の N, N-ジメチルホルムアミド 5ml 懸濁液を、内温 55° で 2.5 時間攪拌する。反応液を水中に注ぎ、析出結晶をろ取後、水洗して淡褐色結晶 0.88g を得る。メタノールから再結晶して淡褐色プリズム品を得る。

本品の性状は参考例 7 で得られた化合物と一致した。

参考例 7 及び 8 の方法に準拠し、参考例 9 及び 10 の化合物を得る。

## 参考例 9

(±) - N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)アセトアミド

性状 無色結晶 (MeOH)

融点 173 ~ 174.5°

元素分析値  $C_{19}H_{23}FN_2O_6S$ 

理論値 C, 53.51; H, 5.44; N, 8.57

実験値 C, 53.18; H, 5.40; N, 8.94

## 参考例 10

R-(-) - N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル

融点 170 ~ 171.5°

元素分析値  $C_{19}H_{23}FN_2O_6S$ 

理論値 C, 53.51; H, 5.44; N, 8.57

実験値 C, 53.18; H, 5.67; N, 8.80

比旋光度

 $[\alpha]_D^{23.1} -39.3^\circ$  (c=1, CH<sub>3</sub>CN)

## 参考例 8

R-(-) - N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)アセトアミド

参考例 7 で用いた R-(+) - N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-プロモアセトアミドの代わりに R-(-) - N-[2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチルスルホニルオキシアセトアミドを用い、参考例 7 と同様の方法により表記化合物を得る。

] - 2-(2-エトキシフェノキシ)アセトアミド

性状 淡赤色針状晶 (MeOH)

融点 151 ~ 154°

元素分析値  $C_{20}H_{26}N_2O_6S$ 

理論値 C, 58.86; H, 6.20; N, 6.63

実験値 C, 58.79; H, 6.15; N, 6.61

比旋光度

 $[\alpha]_D^{23.9} -28.6^\circ$  (c=1, MeOH)

## 実施例 1

R-(-) - 5-[2-[2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

水素化ホウ素ナトリウム 5.39g のテトラヒドロフラン 190ml 懸濁液中に、氷冷攪拌下、三フッ化ホウ素-エチルエーテル錯体 23.40ml を滴下後、室温で 15 分間攪拌する。次いで、氷冷攪拌下、反応液に R-(-) - N-[2-(3-

ーアミノスルホニルー4ーメトキシフェニル)ー1ーメチルエチル]ー2ー(5ーフルオロー2ーメトキシフェノキシ)アセトアミド27.00gを少量ずつ加えた後、15分間加熱還流する。さらに、氷冷搅拌下、反応液に10%塩酸70mlを滴下後、30分間加熱還流する。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性とし、反応液中のテトラヒドロフランを減圧留去する。析出結晶をろ取後、水洗して淡褐色結晶33.10gを得る。得られた結晶をエタノール430mlに加熱溶解し、不溶物をろ去後、ろ液にエタノール性塩酸を加えて酸性とする。析出結晶をろ取後、エタノールで洗浄して淡褐色結晶24.80gを得る。エタノールと水の混液(4:1)から再結晶して無色結晶を得る。

融点 228.5~229°

元素分析値  $C_{19}H_{25}FN_2O_5S \cdot HCl$

理論値 C, 50.83; H, 5.84; N, 6.24

実験値 C, 50.52; H, 6.14; N, 6.27

比旋光度

性状 無色結晶(EtOH-H<sub>2</sub>O)

融点 227~228°

元素分析値  $C_{20}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$

理論値 C, 53.98; H, 6.57; N, 6.30

実験値 C, 53.64; H, 6.40; N, 6.21

比旋光度

$[\alpha]_D^{23.9} -4.3^\circ$  (c=1, MeOH)

#### 発明の効果

本発明の製造方法によれば、前記一般式(I)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体を収率良く、工業的規模で得ることができる。得られた前記一般式(I)で示されるフェノキシエチルアミン誘導体及びその薬理学的に許容しうる酸付加塩は、優れた交感神経α-受容体遮断作用を有し、降圧剤及び排尿困難治療剤として極めて有用である。

$[\alpha]_D^{23.0} -8.1^\circ$  (c=1, MeOH)

実施例1の方法に準拠し、実施例2及び3の化合物を得る。

#### 実施例2

(±)-5-[2-[2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

性状 無色結晶(EtOH-H<sub>2</sub>O)

融点 258~260°

元素分析値  $C_{19}H_{25}FN_2O_5S \cdot HCl$

理論値 C, 50.83; H, 5.84; N, 6.24

実験値 C, 50.47; H, 5.93; N, 6.24

#### 実施例3

R-(+)-5-[2-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド・塩酸塩